

直肠癌 MRI 与病理分期对照及其与 MVD 值的关系

张茜¹, 刘影¹, 王昌新¹, 黄寒梅¹, 陈柯², 彭艳², 朱志强³

摘要 回顾性分析 28 例直肠癌患者的磁共振成像(MRI)资料,结合高分辨率 MRI(HR-MRI)及弥散加权成像(DWI)的多序列 MRI 对患者进行 T、N 分期,并与术后病理对照。术后标本采用 CD34 单克隆抗体行免疫组化染色计数微血管密度(MVD),统计 MRI 分期与 MVD 的关系及表观弥散系数(ADC)与 MVD 的相关性。结果显示多序列 MRI 对直肠癌 T 分期总的正确率为 85.7% (24/28),Kappa = 0.805;N 分期正确率为 82.14% (23/28),Kappa = 0.632。MRI T₃₋₄ 期的 MVD 值(27.00 ± 4.34)较 T₁₋₂ 期(20.47 ± 3.60)高,N₁₋₂ 期(26.35 ± 4.06)较 N₀ 期(19.09 ± 2.98)高,差异有统计学意义。ADC 与 MVD 呈负相关($r = -0.743, P < 0.05$)。

关键词 直肠癌;磁共振成像;病理 TN 分期;表观弥散系数;微血管密度

中图分类号 R 445.2;R 735.37

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)11-1685-04

肿瘤在肠壁浸润的深度和淋巴结浸润的个数是 T、N 分期的诊断标准,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)尤其是高分辨率磁共振成像(high-resolution MRI, HR-MRI)因具有较高的软组织分辨率,在直肠癌术前分期方面具有重要意义,弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)为功能成像,其表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可作为定量分析指标。肿瘤内微血管密度(micro-vessel density, MVD)是衡量肿瘤微血管生成的金标准,反映恶性肿瘤的生物学行为,与肿瘤的发生、发展和预后相关^[1-2]。该研究应用多序列 MR 扫描对直肠癌患者进行术前分期并与术后病理对照,并探讨 MR 分期与 MVD 值的关系,以及 ADC 与 MVD 的相关性,为临床提供更多的术前评估信息。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2012 年 1~12 月安徽医科

2014-06-27 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研基金(编号:2010B002)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院¹ 磁共振室、² 病理科、³ 普通外科,合肥 230001

作者简介:张茜,女,硕士研究生;

刘影,女,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,

E-mail: felice828@126.com

大学附属省立医院原发性直肠癌并接受手术治疗患者 28 例,其中男 18 例,女 10 例,年龄 26~80 (56.75 ± 12.69) 岁。病例术前均未进行放、化疗且具有完整的多序列磁共振扫描图像,并取得术后病理结果。

1.2 仪器及扫描参数 采用 SIEMENS 公司 1.5T Avanto 超导 MRI 仪和 8 通道线圈,快速自旋回波序列。扫描参数:① T₂WI、T₁WI 及压脂轴位、矢状位及冠状位 3 个方位扫描:T₂WI 的重复时间(repetition time, TR)为 4 000 ms,回波时间(echo time, TE)为 130 ms, T₁WI:TR 400 ms/TE 8 ms。采集 3 次,视野为 250 mm × 380 mm,层厚 4 mm,层距 1 mm。均在相同参数下进行压脂扫描。② 病灶轴位 HR-MRI:TR 及 TE 参数与上述相同,层厚 3 mm,层距 0 mm,FOV 为 160 mm × 160 mm,采集 4 次。③ 轴位及矢状位 DWI:扫描平面保持与平扫平面一致,b 值分别取 0、1 000 s/mm²,同时获得 ADC 图,找到肿瘤显示最佳层面,把感兴趣区放在肿瘤实性部分,避开坏死液化区域,测得相应的 ADC 值,多点测量后取平均值。

1.3 病理标本及试剂 病例均在检查后 2~7 d 内手术,标本经甲醛溶液固定后,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,HE 染色,显微镜下观察记录。采用鼠抗人 CD34 单克隆抗体为北京中杉生物技术有限公司产品,免疫组化 SP 法染色,避开病灶中央有坏死的区域。以肿瘤血管内皮细胞膜上呈现棕色为标准,见单个棕色内皮细胞或内皮细胞群均作为一个血管计数。凡管腔直径超过 8 个红细胞大小或有较厚肌层的血管不计数。先在 100 倍视野下全面观察确定 5 个肿瘤血管密度最高区域,再用 400 倍光镜下计数 5 个高倍视野内微血管数,取平均值作为 MVD 值。

1.4 统计学处理 由两位高年资磁共振诊断医师进行双盲法阅片并取得一致意见,对 28 例直肠癌患者进行 TN 分期并记录,标准参考 2002 年美国癌症联合委员会(AJCC)制定的分期。采用 SPSS 18.0 统计软件分析,与术后病理结果比较,算出多序列 MRI 术前 TN 分期的诊断正确率、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及其与病理结果的一致性采用 Kappa 检验,标准为:Kappa > 0.75 时,两者一

致性较好; $0.4 < \text{Kappa} \leq 0.75$ 时,一致性一般; $\text{Kappa} \leq 0.4$ 时,一致性较差。ADC 与 MVD 之间的相关性采用 Spearman 等级相关分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验进行比较。

2 结果

2.1 直肠癌局部浸润深度的病理组织学描述与磁共振信号的对照 直肠壁组织学上分为黏膜层、黏膜下层、固有肌层及浆膜层。黏膜层为肠上皮细胞构成,其内结构单一,不含有血管和淋巴管结构。黏膜下层为疏松的结缔组织成分,其内含血管和淋巴管结构,若在 HE 切片中见癌灶结构侵犯到黏膜及黏膜下层结构则为 T_1 期。固有肌层包括内侧环形肌层及外侧纵行肌层,均为平滑肌结构,若在 HE 切片中见癌灶结构侵犯到固有肌层,无论是浅肌层还是深肌层均为 T_2 期,浆膜层为结缔组织和脂肪细胞组成,在 HE 切片中见癌灶结构突破固有肌层及浆膜层则为 T_3 期。直肠周围包绕着直肠系膜,为脂肪组织,其内可见血管和小淋巴结,切片中见癌灶侵犯整个直肠系膜或侵犯邻近组织为 T_4 期。

直肠癌病灶在 MRI 中表现为不规则肠壁增厚或突出的软组织肿块信号,一般呈等 T_1 、稍长 T_2 信号。压脂序列呈高信号,由于直肠壁的组织学的差异,在磁共振图像上的信号也不同,是判断直肠癌病灶的侵犯深度的基础。黏膜层及固有肌层,含水量

少不含脂肪结构,所以 MRI 上呈长 T_1 、短 T_2 信号,压脂序列显示为相对高信号,固有肌层内部的两层结构不能分辨。黏膜下层含水量高且含有脂肪成分,所以 MRI 上呈短 T_1 、长 T_2 或等 T_2 信号,压脂序列可被抑制,呈低信号。浆膜层组织结构与直肠周围系膜结构相近,均以脂肪成分为主,因此在 MRI 上不能与周围系膜分辨,根据肿瘤信号侵犯到不同直肠结构信号可在术前判断 T 分期。见图 1~4。

2.2 MRI 术前分期与术后病理分期对照比较 28 例直肠癌术后病理 T 分期情况为: T_1 期 8 例, T_2 期 7 例, T_3 期 9 例, T_4 期 4 例,结合了 HR-MRI 及 DWI 的多序列 MRI 术前 T 分期正确诊断的为 24 例,总准确率为 85.71% ($24/28$), $\text{Kappa} = 0.805$ ($P < 0.05$),一致性较好,见表 1。28 例直肠癌患者中, N_{1-2} 期 16 例, N_0 期 12 例,正确率、灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 82.14 ($23/28$)、87.50 ($14/16$)、75.00 ($9/12$)、82.35 ($14/17$) 及 81.82 ($9/11$), $\text{Kappa} = 0.632$ ($P < 0.05$),一致性一般。

表 1 多序列 MRI 术前 T 分期与病理分期对照及结果分析(n)

分期	病理分期					正确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
	T_1	T_2	T_3	T_4	合计					
T_1	7	1	-	-	8	96.43	87.50	100.00	87.50	100.00
T_2	1	5	1	-	7	85.71	71.43	85.71	71.43	90.48
T_3	-	1	8	-	9	92.86	88.89	88.89	88.89	94.74
T_4	-	-	-	4	4	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

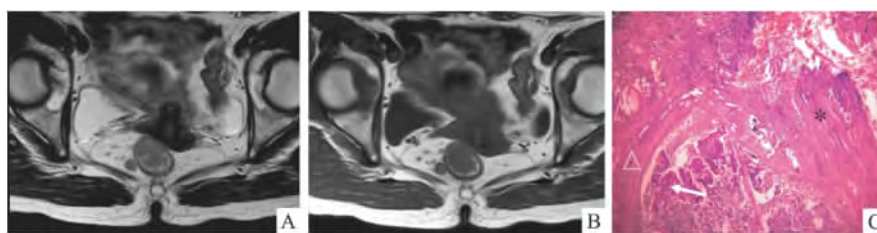


图 1 T_1 期直肠癌典型病例

A、B:分别为 T_2 WI 及 T_1 WI 轴位,病灶呈等信号,局部突入肠腔内,病灶侵犯到直肠黏膜下层,固有肌层环形的长 T_1 、短 T_2 信号显示尚完整,磁共振诊断为 T_1 期;C:该患者病理切片 HE $\times 40$,癌灶(白色箭头)突破黏膜层(*),局部浸润到富血管结构的黏膜下层(Δ),尚未侵犯固有肌层,病理证实为 T_1 期

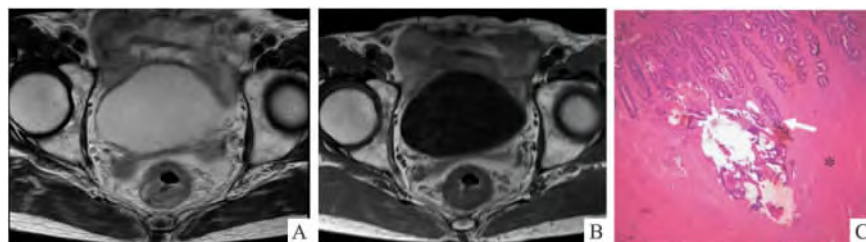
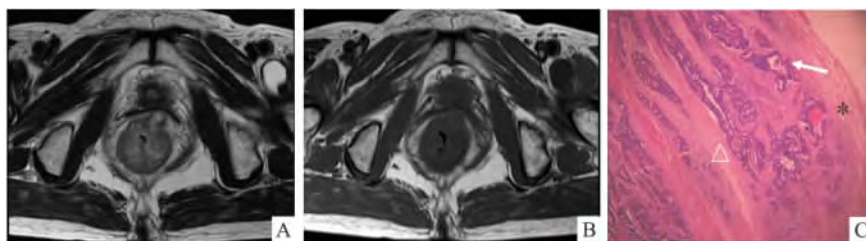
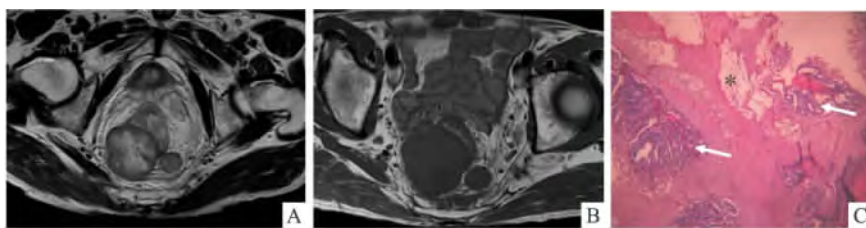


图 2 T_2 期直肠癌典型病例

A、B:分别为 T_2 WI 及 T_1 WI 轴位,肠壁呈不规则增厚,呈长 T_1 、稍长 T_2 信号,正常固有肌层信号消失,术前 MRI 诊断为 T_2 期;C:该患者病理切片 HE $\times 40$,癌灶(白色箭头)侵犯到深肌层(*),病理证实为 T_2 期

图3 T₃期直肠癌典型病例

A、B:分别为T₂WI及T₁WI轴位,肠壁呈不规则增厚,局部可见软组织肿块信号,病灶内信号欠均匀,呈长T₁、稍长T₂信号,突破左前方固有肌层信号,术前MRI诊断为T₃期;C:该患者病理切片HE×40,腺癌灶(白色箭头)突破深肌层(*),局部浸润到纤维结缔组织结构的浆膜层(Δ),病理证实为T₃期

图4 T₄期直肠癌典型病例

A、B:分别为T₂WI及T₁WI轴位,直肠周围见较大软组织肿块信号,病灶内信号不均匀以长T₁、长T₂信号为主,邻近组织明显受侵,术前MRI诊断为T₄期;C:该患者病理切片HE×40,癌灶(白色箭头)突破浆膜层侵犯到直肠周围系膜全层(*),病理证实为T₄期

2.3 直肠癌磁共振分期及ADC值与MVD值的相关性 经免疫组化染色肿瘤内微血管呈黄褐色,不同病例在高倍镜下数量不一,见图5。28例直肠癌患者的ADC与MVD间呈负相关性($r = -0.743, P < 0.05$)。随直肠癌MRI术前分期的增加,MVD也相应的增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

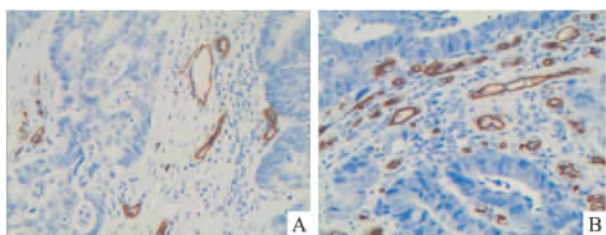


图5 CD34免疫组化染色 SP×400

A:直肠癌病灶内MVD值较小的免疫组化染色;B:直肠癌病灶内MVD值较大的免疫组化染色

表2 多序列MRI分期与MVD的关系($\bar{x} \pm s$)

多序列MRI分期	n	MVD (个/400视野)
T分期		
T ₁₋₂	15	20.47 ± 3.60
T ₃₋₄	13	27.00 ± 4.34*
N分期		
N ₀	11	19.09 ± 2.98
N ₁₋₂	17	26.35 ± 4.06#

与T₁₋₂期比较:* $P < 0.05$;与N₀期比较:# $P < 0.05$

3 讨论

3.1 直肠癌的MRI术前分期与术后病理分期比较

国外有研究^[3-4]表明HR-MRI可以对肿瘤本身、肠壁外的浸润、淋巴结转移、直肠系膜筋膜受累和血管浸润等多个预后危险因素进行准确的显示。DWI为功能序列,反映了水分子的扩散能力,病灶及转移淋巴结,细胞密度会增加,水分子弥散受限,在DWI呈明显高信号,更容易被识别,并且这些变化早于其形态学变化,可为早期诊断提供理论依据。本研究术前MRI序列中也应用了HR-MRI及DWI序列。与术后病理比较,T分期的各分期准确率、灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值及总准确率均较高,一致性较好。本研究的T₁分期比以往研究^[5-6]高,可能正因为8例T₁期患者病灶多为下段直肠癌,直肠蠕动、含气量以及粪便产生的伪影较中上段少,且应用多参数序列使肠壁各层结构显示较好,互相补充,提高了分期准确性。

美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的直肠癌治疗指南中明确指出,淋巴结转移是一个重要且独立的预测因素^[7]。有研究^[8]表明转移淋巴结的个数不是判断预后及生存率的标准,所以本研究将N₁与N₂期一并考虑。Kim et al^[9]研究发现,86%的转移性淋巴

结 $\phi < 10$ mm, 有的甚至 < 5 mm。因此本研究并未把可疑淋巴结的直径作为诊断标准之一, 以减少漏诊率, 虽然正确率和灵敏度都很高, 但由于炎性淋巴结 DWI 也呈高信号, 导致特异度不高, MRI 术前 N 分期与术后病理分期一致性一般。

3.2 多序列 MRI 分期与 MVD 的相关性 肿瘤的生长一般分为两期, 为血管前期和血管期, 肿块在长到 2 mm 后进入血管期, 其生长需要足够的血液供应, 因此此期血管生成是肿瘤生长和转移的关键一步。随着研究的深入, MVD 值已经成为重要的临床参考指标, 但需要免疫组化检测。

本研究显示 MRI 分期及弥散成像的 ADC 值与 MVD 之间存在相关关系。在直肠癌病灶组织中, 肿瘤的中心及边缘均可见到增生的微血管, 但分布不均匀, 呈散在分布, 中心区有坏死时微血管少。直肠癌病灶组织中, MRI 术前诊断 T_{3-4} 期的 MVD 值比 T_{1-2} 期明显增多, N_{1-2} 期的 MVD 比 N_0 期明显增多, 差异有统计学意义, 表明术前 MRI 对肿瘤的 T 分期和 N 分期与 MVD 存在相关性。ADC 与 MVD 呈负相关, 可能因为微血管在肿瘤间质内的大量增生会影响水分子的弥散, 另外, 微血管的增生又会进一步促进肿瘤细胞的生长, 使细胞排列更加紧密, 导致 ADC 值降低。因此, 术前 MRI 分期及 ADC 值的测定均可在一定程度上反映病灶微血管增生情况。

参考文献

- [1] Canoglu A, Gogus C, Beduk Y, et al. Micro-vessel density as a prognostic marker in bladder carcinoma: correlation with tumor grade, stage and prognosis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2009, 36(3): 401-5.
- [2] 许 华, 邓一平, 杨洪发. 乳腺良恶性组织中 MMP26 表达及其与 MMP9、VEGF 和 MVD 的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2009, 25(3): 241-5.
- [3] Uçar A, Obuz F, Sokmen S, et al. Efficacy of high resolution magnetic resonance imaging in preoperative local staging of rectal cancer [J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2013, 22(2): 42-8.
- [4] Gowdra Halappa V, Corona Villalobos C P, Bonekamp S, et al. Rectal imaging: part 1, High-resolution MRI of carcinoma of the rectum at 3-T [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(1): W35-42.
- [5] 张 策, 成官迅, 李国新, 等. 健康男性直肠周围筋膜的 CT 和 MRI 影像学观察 [J]. *临床外科杂志*, 2012, 20(5): 331-4.
- [6] 宋立涛, 张 欢, 潘自来, 等. 1.5T 和 3.0T 磁共振检查在直肠癌术前分期价值的比较 [J]. *中国计算机成像杂志*, 2011, 17(2): 145-9.
- [7] McMahon C J, Rofsky N M, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization and staging [J]. *Radiology*, 2010, 254(1): 31-46.
- [8] Tsikitis V L, Larson D L, Wolff B G, et al. Survival in stage III Colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(1): 42-7.
- [9] Kim H, Lim J S, Choi J Y, et al. Rectal cancer: comparison of accuracy of local-regional staging with two-and three-dimensional preoperative 3T MR imaging [J]. *Radiology*, 2010, 254(2): 485-92.

Rectal cancer MRI compared with pathology staging and its relationship with MVD value

Zhang Qian, Liu Ying, Wang Changxing, et al

(Dept of Radiology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Magnetic resonance imaging (MRI) data were analyzed retrospectively in 28 patients of rectal cancer, using multiple sequence MRI including high-resolution MRI (HR-MRI) and diffusion weighted imaging (DWI) for TN staging, and compared with postoperative pathological findings. Using the CD34 monoclonal antibody calculated micro-vessel density (MVD) and reached the relationship between MR staging and MVD and the correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and MVD. The result was that the total accuracy rate of MRI T staging was 85.7% (24/28), Kappa = 0.805 and N staging was 82.14% (23/28), Kappa = 0.632. The MVD (27 ± 4.34) of MR T_{3-4} was higher than T_{1-2} (20.47 ± 3.60) and N_{1-2} (26.35 ± 4.06) was higher than N_0 (19.09 ± 2.98). The difference had statistical significance. ADC was negatively correlated with MVD ($r = -0.743$, $P < 0.05$).

Key words rectum cancer; MRI; pathology staging; apparent diffusion coefficient; micro-vessel density